Münster 1937 No 00 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster - Westf.

Über das Zusammenwirken von Tyramin und Strophantin auf den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von
Ernst Klöckner, Zahnarzt
aus Dortmund-Huckarde

1936

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. med. K. W. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ebenso wie das proteinogene Amin Histamin scheint das Tyramin, das mit ihm gemeinsam bei der Eiweißfäulnis entsteht, während seine Bildung im tierischen Stoffwechsel noch umstritten ist, doch unter bestimmten Voraussetzungen physiologische Bedeutung zu haben. Es ist neuerdings im Blute bestimmter Formen von Hochdruckerkrankungen beim Menschen nachgewiesen worden. [1]) Wie aus unveröffentlichten Versuchen im hiesigen Institut hervorgeht, scheint es Beziehungen zu der „Spätgiftwirkung" des defibrinierten Blutes (Freund) zu haben. Es hat die Fähigkeit, einige Arzneimittelwirkungen zu verstärken. Webering [2]) hat die Verstärkung der Blutdruckwirkung durch die Stoffe der Adrenalingruppe bei gleichzeitiger Darreichung von Tyramin nachgewiesen; und Weßling [3]) fand eine erhebliche Steigerung der Wirkung der Digitalisgifte durch Tyramin.

Wie in einer Reihe von Arbeiten des hiesigen Institutes gezeigt werden konnte (Schäfer [4]), Dopmeier [5]) und Bumiller [6]) lassen sich sehr häufig Verstärkungen und Abschwächungen der Digitalisstoffe durch ein anderes Gift auf entsprechende Kombinationswirkungen im intermediären Stoffwechsel zurückführen. Ueber die Tyraminwirkung auf intermediäre Stoffwechselvorgänge ist noch wenig bekannt. In noch unveröffentlichten Versuchen konnte Körner [7]) eine hochgradige Steigerung des Sauerstoffverbrauchs überlebender Gewebe nachweisen. Daß andererseits auch die verschiedenen Digitalisstoffe gleichfalls am Sauerstoffverbrauch wirksam sind, ist von Pötting [8]) festgestellt.

---

[1]) Heinsen u. Wolf: Klin. Wo. 1934, 1688.
[2]) Webering: Inaugural-Dissertation, Münster 1935
[3]) Wessling: unveröffentlichte Versuche.
[4]) Schäfer: Inaugural-Dissertation, Münster 1934
[5]) Dopmeier: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
[6]) Bumiller: ebenda (in Vorbereitung).
[7]) Körner: Inaugural-Dissertation, Münster 1936.
[8]) Pötting: ebenda 1934.

Für das Zusammenwirken von Scillaren mit Tryamin hat bereits Küßner[9]) folgende Befunde erhoben: beide Gifte steigern für sich allein den Sauerstoffverbrauch; bei gleichzeitiger Anwendung kommt es aber nicht zu einer weiteren Steigerung der Sauerstoffaufnahme. Meist ergibt sich eine überraschende, nicht vorauszusehende Gesamtwirkung. So wird z. B. die Sauerstoffaufnahme bei Lebergewebe durch Zusatz beider Gifte potenziert, während beim Herzmuskel sich nur die Scillarenwirkung durchsetzt. Entsprechend der Versuchsanordnung von Küßner soll in der vorliegenden Arbeit das Zusammenwirken von Tyramin mit Strophantin auf den Sauerstoffverbrauch untersucht werden. Die Messung erfolgte am Gewebsbrei nach der bekannten Warburg'schen Versuchsanordnung. Für die Versuche wurde jeweils ½ g Gewebe verwendet, als Suspensionsflüssigkeit diente Phosphatpufferlösung, pH = 7,36, m/30. Bei Zusatz von Glukose und Glykogen betrug die Konzentration 0,2%. Die aufgenommene Sauerstoffmenge bezieht sich auf 1 g Gewebe und 1 Std. Versuchsdauer. Die Termostatentemperatur betrug 30° C. Die Sauerstoffwerte sind Mittelwerte aus Doppelversuchen.

Versuchsergebnisse.

Versuchsserie I.

In den Tabellen 1—5 sind die Versuchsergebnisse zusammengefaßt, die den Einfluß von Tyramin und seiner Kombination mit Strophantin auf die Sauerstoffzehrung des Skelettmuskels, Herzmuskels und der Leber zeigen. Die Versuche wurden an den Organen von Kaninchen und Rind angestellt ohne Zusatz von Nährstoffen.

Das Tyramin steigert in allen Fällen die Sauerstoffaufnahme der Gewebe. Am stärksten gefördert wird die Sauerstoffzehrung des Skelettmuskels von Kaninchen. Die Steigerungen überschreiten in keinem Fall 20%. Das Optimum der Tyraminwirkung tritt beim Herzmuskel, beim Rindsmuskel und im Lebergewebe bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-8}$ auf (11—14%), im Skelettmuskel vom Kaninchen bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-7}$ (20%). Die Konzentrationen des Strophantins 10^{-9} und 10^{-5} verringern in allen untersuchten Organen die aufgenommene Sauerstoffmenge, nur sehr wenig im Lebergewebe, stärker im Skelettmuskel. Wirken die gleichbleibenden Konzentrationen Strophantin 10^{-9} bzw. 10^{-5} mit wechselnden Konzentrationen Tyramin zu-

[9]) Küßner: ebenda 1935.

sammen, so finden wir nur selten eine Sauerstoffzehrung, die sich aus der Addition der Einzelwirkungen ableiten läßt.

Im Skelettmuskelversuch (Tab. 1) hat das Tyramin die Hemmung von 14% durch Strophantin $1 \cdot 10^{-9}$ vollkommen beseitigt. Andererseits hat das Strophantin den steigernden Einfluß des Tyramins aufgehoben. Die Sauerstoffaufnahme in Gegenwart der beiden Gifte ist gegenüber dem Kontrollversuch unverändert. Wir können also in unserem Versuch einen vollkommenen Antagonismus der beiden Giftwirkungen feststellen. Die Verhältnisse liegen anders, wenn hohe Strophantinkonzentrationen mit Tyramin zusammenwirken. In diesem Falle bleibt die Strophantinwirkung bestehen. Der Tyramineinfluß ist vollkommen ausgeschaltet. Lediglich die Kombination Strophantin 10^{-5} und Tyramin 10^{-7} ergibt eine Aufhebung der Strophantinhemmung durch Tyramin und eine Addition der Einzelwirkungen.

Tabelle 1.

Skelettmuskel: ohne Zusatz (Kaninchen).

Konzentration	cmm O_2			O_2: % des Nullversuchs		
	Tyramin	Stroph. 10^{-9} + Tyram.	Stroph. 10^{-5} + Tyram.	Tyramin	Stroph. 10^{-9} + Tyram.	Stroph. 10^{-5} + Tyram.
Nullversuch	296	235	245	100	100	100
Kontrollvers.	296	202	200	100	86	81
1.10^{-9}	314	238	206	106	101 (92)	84 (87)
1.10^{-8}	304	240	203	103	102 (89)	83 (84)
1.10^{-7}	354	230	238	120	98 (106)	97 (101)
1.10^{-6}	349	239	208	118	102 (104)	85 (99)
1.10^{-5}	342	241	208	116	103 (102)	85 (97)

Die eingeklammerten Zahlen geben die errechneten Additionswerte der Einwirkungen an.

Die Skelettmuskelversuche vom Rind (Tab. 2) nehmen einen anderen Verlauf wie die vom Kaninchen. Das Strophantin hemmt in stärkeren Verdünnungen ($1 \cdot 10^{-9}$) die Sauerstoffaufnahme um 20% und in hohen Konzentrationen nur um 3%. In Verbindung mit niedrigen Konzentrationen von Tyramin (10^{-9} bzw. 10^{-8}) bleibt nur die Strophantinwirkung sichtbar. In Verbindung mit höheren Tyraminkonzentrationen (10^{-7} — 10^{-5}) setzt sich die Tyraminwirkung durch, der Strophantineinfluß verschwindet. Besonders deutlich tritt dieses Verhalten bei der Kombination Strophantin 10^{-5} mit Tyramin 10^{-7} in Erscheinung. Die Sauerstoffwerte liegen stets höher, als bei Addition der Einzelwirkungen zu fordern wäre.

Tabelle 2.

Skelettmuskel: ohne Zusatz (Rind).

Konzentration	cmm O_2			O_2: % des Nullversuchs		
	Tyramin	Stroph. 10^{-9} + Tyram.	Stroph. 10^{-5} + Tyram.	Tyramin	Stroph. 10^{-9} + Tyram.	Stroph. 10^{-5} + Tyram.
Nullversuch	322	330	317	100	100	100
Kontrollvers.	322	265	307	100	80	97
1.10^{-9}	335	284	306	105	86 76	97 (103)
1.10^{-8}	366	250	305	114	102 99	96 (111)
1.10^{-7}	358	338	364	111	85 (85)	115 (108)
1.10^{-6}	352	326	336	109	(94) (91)	106 (106)
1.10^{-5}	315	280	347	98	(89) (78)	109 (95)

Die Versuche mit Herzmuskel (Tab. 3) zeigen, daß die Strophantinhemmung durch Tyramin in den meisten Kombinationen abgeschwächt wird. Besonders in der Kombination des Strophantins mit Tyramin $1 \cdot 10^{-9}$, $1 \cdot 10^{-7}$, $1 \cdot 10^{-6}$ finden wir eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs und eine Wirkung, wie sie das Tyramin für sich allein ausübt. Nur in der Kombination $1 \cdot 10^{-8}$ Tyramin und $1 \cdot 10^{-5}$ Strophantin bleibt die Strophantinwirkung bestehen.

Tabelle 3.

Herz: ohne Zusatz (Rind).

Konzentration	cmm O_2			O_2: % des Nullversuchs		
	Tyramin	Stroph. 10^{-9} + Tyram.	Stroph, 10^{-5} + Tyram.	Tyramin	Stroph. 10^{-9} + Tyram.	Stroph. 10^{-5} + Tyram.
Nullversuch	279	354	377	100	100	100
Kontrollvers.	279	321	331	100	91	88
1.10^{-9}	298	361	403	107	102 (98)	107 (95)
1.10^{-8}	313	328	344	122	93 (103)	91 (100)
1.10^{-7}	302	367	396	108	104 (101)	105 (96)
1.10^{-6}	300	362	404	107	102 (98)	107 (95)
1.10^{-5}	285	311	341	102	88 (93)	91 (90)

In den Versuchen mit Lebergewebe (Tab. 4 und 5) hebt das Tyramin die Wirkung von niedrigen Strophantinkonzentrationen vollkommen auf, sichtbar bleibt nur die Tyraminwirkung. Selbst die Wirkung von hohen Strophantinkonzentrationen läßt sich durch Tyramin beseitigen, merkwürdigerweise aber nur durch stärkere Verdünnung von Tyramin. Hohe Tyramingaben verhindern den Strophantineinfluß nicht, es macht sich hier nur die Strophantinwirkung bemerkbar.

Tabelle 4.

Leber: ohne Zusatz (Kaninchen).

Konzentration	cmm O_2			O_2: % des Nullversuchs		
	Tyramin	Stroph. 10^{-9} + Tyram.	Stroph. 10^{-5} + Tyram.	Tyramin	Stroph. 10^{-9} + Tyram.	Stroph. 10^{-5} + Tyram.
Nullversuch	246	292	308	100	100	100
Kontrollvers.	246	285	284	100	97	92
1.10^{-9}	259	309	307	105	106 (102)	100 (97)
1.10^{-8}	274	322	300	111	110 (108)	98 (103)
1.10^{-7}	268	319	324	109	109 (106)	105 (101)
1.10^{-6}	256	320	318	104	109 (101)	103 (96)
1.10^{-5}	245	284	284	100	97 (97)	92 (92)

Tabelle 5.

Leber: ohne Zusatz (Rind).

Konzentration	cmm O_2			O_2: % des Nullversuchs		
	Tyramin	Stroph. 10^{-9} + Tyram.	Stroph. 10^{-5} + Tyram.	Tyramin	Stroph. 10^{-9} + Tyram.	Stroph. 10^{-5} + Tyram.
Nullversuch	302	279	268	100	100	100
Kontrollvers.	302	258	248	100	93	93
1.10^{-9}	296	298	271	98	107 (104)	101 (91)
1.10^{-8}	335	263	258	111	94 (91)	96 (104)
1.10^{-7}	319	290	284	106	104 (99)	106 (99)
1.10^{-6}	308	285	240	102	102 (95)	90 (95)
1.10^{-5}	299	274	238	99	98 (92)	89 (92)

Versuchsserie II.

In der folgenden Versuchsreihe (Tabelle 6 und 7) wurde untersucht, in welcher Weise der Abbau des Glykogens im Skelettmuskel durch Tyramin und durch die Kombination Tyramin — Strophantin verändert wird.

Tyramin allein steigert den Glykogenabbau, maximal bei $1 \cdot 10^{-7}$. Strophantin $1 \cdot 10^{-9}$ beeinflußt die Sauerstoffzehrung nach Glykogenzusatz nicht, die Konzentration $1 \cdot 10^{-5}$ hemmt sie. Wirken beide Gifte zusammen, so tritt eine enorme Potenzierung der Giftwirkung des Strophantins durch Tyramin, das selbst fördernd wirkt, auf. Beim Kaninchenmuskel wird die Sauerstoffaufnahme bis zu annähernd 50% gehemmt. Strophantin $1 \cdot 10^{-5}$ allein bewirkt eine Verzögerung von 14%, die Konzentration $1 \cdot 10^{-8}$ Tyramin eine Steigerung von

14%, sodaß bei gleichzeitiger Wirkung beider Stoffe Wirkungslosigkeit auftreten müßte, statt dessen ist aber der Sauerstoffverbrauch um 49% herabgesetzt worden. In keinem Falle finden wir eine Addition der Einzelwirkungen. Es potenzieren sich vielmehr die beiden Gifte in ihrer Hemmung bei Sauerstoffaufnahme. Das gilt in gleicher Weise bei Verwendung von hohen wie niedrigen Strophantinkonzentrationen. Das Strophantin, das in starker Verdünnung fast unwirksam ist, hat also den fördernden Tyramineinfluß in eine starke Hemmung umgewandelt.

Tabelle 6.

Skelettmuskel: Glykogen (Kaninchen).

Konzentration	cmm O_2			O_2: % des Nullversuchs		
	Tyramin	Stroph. 10^{-9} + Tyram.	Stroph. 10^{-5} + Tyram.	Tyramin	Stroph. 10^{-9} + Tyram.	Stroph. 10^{-5} + Tyram.
Nullversuch	249	283	276	100	100	100
Kontrollvers.	249	279	236	100	99	86
1.10^{-9}	248	237	144	100	84 (99)	52 (86)
1.10^{-8}	285	196	140	114	69 (113)	51 (100)
1.10^{-7}	292	212	180	117	75 (116)	65 (103)
1.10^{-6}	278	222	152	112	78 (111)	55 (98)
1.10^{-5}	268	202	144	108	71 (107)	52 (94)

Tabelle 7.

Skelettmuskel: Glykogen (Rind).

Konzentration	cmm O_2			O_2: % des Nullversuchs		
	Tyramin	Stroph. 10^{-9} + Tyram.	Stroph. 10^{-5} + Tyram.	Tyramin	Stroph. 10^{-9} + Tyram.	Stroph. 10^{-5} + Tyram.
Nullversuch	190	276	235	100	100	100
Kontrollvers.	190	251	209	100	91	89
1.10^{-9}	189	163	240	100	59 (91)	102 (89)
1.10^{-8}	196	158	206	103	58 (94)	88 (92)
1.10^{-7}	247	180	232	130	66 (121)	99 (119)
1.10^{-6}	195	201	222	103	73 (94)	95 (92)
1.10^{-5}	167	248	205	88	90 (79)	87 (77)

Versuchsserie III.

In der letzten Versuchsreihe wurde der Abbau der Glukose durch Herzmuskel vom Rind in Gegenwart der beiden Gifte untersucht (Tabelle 8). Das Tyramin steigert die Glukoseoxydation sehr stark, am stärksten bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-8}$ (37%). Das Strophantin verschlechtert die Glukosekonzentration mit zunehmender Konzentration. Wirken beide Gifte zusammen, so wird die Hemmung der Sauerstoffaufnahme bei niedriger Strophantinkonzentration durch Tyramin aufgehoben. Die Hemmung, bei hohen Strophantinkonzentrationen gleichfalls, mit Ausnahme der Tyraminkonzentration $1 \cdot 10^{-8}$ und $1 \cdot 10^{-7}$, bei denen die Strophantinwirkung bestehen bleibt.

Tabelle 8.

Herz: Glukose (Rind).

Konzentration	cmm O_2			O_2: % des Nullversuchs		
	Tyramin	Stroph. 10^{-9} + Tyram.	Stroph. 10^{-5} + Tyram.	Tyramin	Stroph. 10^{-9} + Tyram.	Stroph. 10^{-5} + Tyram.
Nullversuch	231	202	220	100	100	100
Kontrollvers.	231	182	176	100	90	80
1.10^{-9}	268	235	223	112	116 (102)	102 (92)
1.10^{-8}	316	200	174	137	99 (127)	79 (117)
1.10^{-7}	289	226	179	125	112 (115)	82 (105)
1.10^{-6}	285	230	250	123	114 (113)	114 (103)
1.10^{-5}	279	190	261	121	94 (111)	119 (101)

Zusammenfassung.

Beim Zusammenwirken von Tyramin und Strophantin auf die Sauerstoffzehrung überlebender Gewebe tritt eine Gesamtwirkung auf, die nur in seltenen Fällen einer Addition der Einzelwirkungen entspricht. Für sich allein steigert das Tyramin die Sauerstoffaufnahme, während Strophantin sie hemmt. Am Skelettmuskel vom Kaninchen hebt das Strophantin in der Konzentration $1 \cdot 10^{-9}$ die Tyraminwirkung vollkommen auf, derart, daß der Sauerstoffverbrauch gegenüber dem Kontrollversuch unverändert ist. Gleichfalls unterdrückt eine hohe Strophantinkonzentration die Tyraminwirkung. In diesem Falle ist nur die Strophantinwirkung sichtbar. Am Rindsmuskel schwächen höhere Tyraminkonzentrationen die Strophantinwirkung ab, bei niedrigen Konzentrationen tritt nur die Strophantinwirkung hervor. Der Glykogenabbau im Skelettmuskel wird durch die Kombination von Tyramin und Strophantin hochgradig verschlechtert, bei gewissen Konzentrationen auf die Hälfte herabgesetzt. In der Leber ist bei niedriger Strophantinkonzentration nur die Tyraminwirkung sichtbar, bei hohen Strophantinkonzentrationen überwiegt die Strophantinwirkung. Die Strophantinhemmung des Glukoseabbaus bei Herzmuskel wird durch Tyramin mit Ausnahme von gewissen Kombinationen vollkommen ausgeglichen. Am Sauerstoffverbrauch findet also die Steigerung der Strophantingiftigkeit durch Tyramin keine Erklärung. Hingegen ist bemerkenswert die erhebliche Steigerung der Strophantingiftigkeit bei Glykogenzusatz am Skelettmuskel.

Lebenslauf.

Am 29. Sept. 1912 wurde ich als Sohn des Rektors Wilhelm Klöckner in Dortmund-Eving geboren. Ich besuchte das Hindenburg Real-Gymnasium zu Dortmund, wo ich Ostern 1932 die Reifeprüfung bestand. Im Sommersemester 1932 begann ich in Marburg das zahnärztliche Studium und bestand nach drei Semestern die Vorprüfung. Die klinischen Semester verbrachte ich in Münster, wo ich im Wintersemester 1935/36 mein Staatsexamen ablegte.

Ernst Klöckner.